

51

Int. Cl.:

C 07 d, 49/18

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

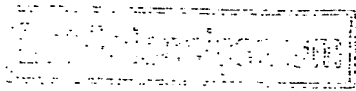
DEUTSCHES



PATENTAMT

52

Deutsche Kl.: 12 p, 8/01



10

11

21

22

43

# Offenlegungsschrift 2 317 716

Aktenzeichen: P 23 17 716.4

Anmeldetag: 9. April 1973

Offenlegungstag: 2. Mai 1974

Ausstellungspriorität: —

30

Unionspriorität

32

Datum: 31. Oktober 1972

33

Land: V. St. v. Amerika

31

Aktenzeichen: 302595

54

Bezeichnung: Neue organische Verbindungen und Verfahren zu deren Herstellung

61

Zusatz zu: 2 249 644

62

Ausscheidung aus: —

71

Anmelder: Sandoz AG, Basel (Schweiz)

Vertreter gem. § 16 PatG: Wirth, P., Dipl.-Ing.; Dannenberg, G.E.M., Dipl.-Ing.;  
Schmied-Kowarzik, V., Dr.; Weinhold, P., Dr.; Gudel, D., Dr.;  
Patentanwälte, 6000 Frankfurt

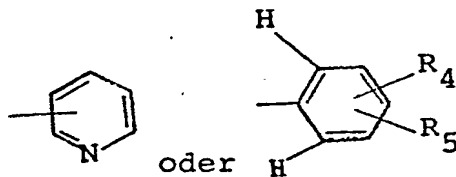
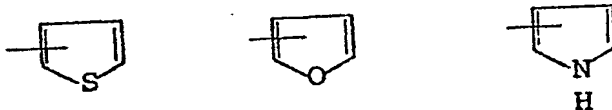
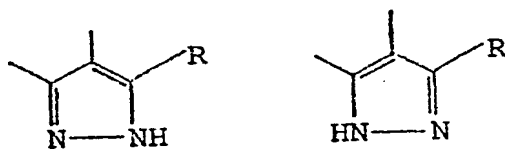
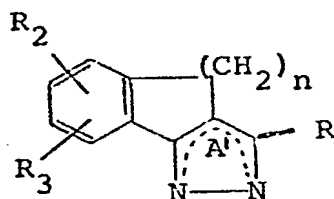
72

Als Erfinder benannt: Habeck, Dietmar Alfred, 6900 Heidelberg;  
Houlihan, William Joseph, Mountain Lakes, N.J. (V.St.A.)

DT 2 317 716

2317716

Case 600-6455 /D



2317716

worin entweder  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, eine Alkyl- oder eine Alkoxygruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeuten, oder  $R_4$  und  $R_5$  - falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen - zusammen eine Methylendioxygruppe bilden und entweder  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder für Trifluormethyl stehen, oder  $R_2$  und  $R_3$  - falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen - zusammen eine Methylendioxygruppe bilden,

mit der Massgabe, dass

- i) falls einer der Substituenten  $R_2$  und  $R_3$  Trifluormethyl oder tert. Butyl bedeutet, der andere dieser Substituenten eine andere Bedeutung als Trifluormethyl oder tert. Butyl besitzt, falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen, und
- ii) falls einer der Substituenten  $R_4$  und  $R_5$  Trifluormethyl oder tert. Butyl bedeutet, der andere dieser Substituenten eine andere Bedeutung als Trifluormethyl oder tert. Butyl besitzt, falls sich diese Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, und

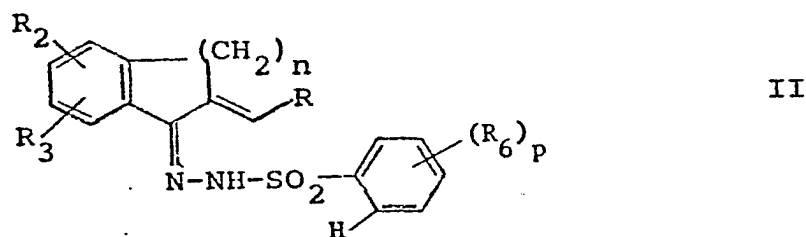
409818/1149

2317716

iii) falls  $n = 1$  und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils Wasserstoff bedeuten,  $R$  nicht für eine unsubstituierte Phenylgruppe steht.

Die Verbindungen der Formel I, worin der Ring A' die Struktur a) besitzt, und diejenigen Verbindungen der Formel I, worin der Ring A' die Struktur b) besitzt, sind einander tautomer und dementsprechend äquivalent.

Erfindungsgemäss gelangt man zu Verbindungen der Formel I, indem man Verbindungen der Formel II,



worin  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  obige Bedeutung besitzen und  $R_6$  für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, und  $p$  0, 1 oder 2 bedeutet, mit Hilfe eines hydroxylgruppenfreien anionischen Kondensationsmittels in einem inerten organischen Lösungsmittel einem Ringschluss unterwirft.

Im obigen Verfahren können als Kondensationsmittel Alkalimetallalkoxide, wie Lithium-, Kalium- oder Natriumalkoxid, insbesondere Natriummethoxid oder -äthoxid, ein Alkyllithium, wie Butyllithium oder Octyllithium, oder eine Al-

409818/1149

2317716

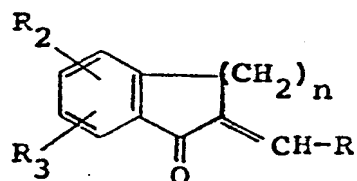
kalimetallhydrid, wie Lithium-, Kalium- oder vorzugsweise Natriumhydrid, verwendet werden. Die für die Umsetzung geeigneten Lösungsmittel hängen vom verwendeten Kondensationsmittel ab. Falls beispielsweise ein Alkalimetallalkoxid verwendet wird, ist es zweckmässig, die Umsetzung mit Monoglyme oder Diglyme durchzuführen, oder falls ein Alkyllithium oder ein Alkalimetallhydrid verwendet wird, führt man die Umsetzung zweckmässigerweise in einem Kohlenwasserstoff, wie in Hexan, und in Aethern, wie Tetrahydrofuran, durch. Die Umsetzung erfolgt zweckmässigerweise in einer inerten Gasatmosphäre, wie in Argon, Helium oder vorzugsweise in Stickstoff, wobei ein Alkyllithium oder Alkalimetallhydrid als Kondensationsmittel verwendet wird. Die Umsetzung wird vorzugsweise bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und 200° C, insbesondere bei Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt, und die Reaktionsdauer kann zwischen 30 Minuten und 8 Stunden betragen.

Die erhaltenen Verbindungen können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Die erhaltenen Verbindungen der Formel I sind Gemische von tautomeren Formen. Falls erwünscht, können die erhaltenen freien Basen der Formel I in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden und umgekehrt.

Die als Ausgangsverbindungen im obigen Verfahren verwendeten Verbindungen der Formel II können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel III,

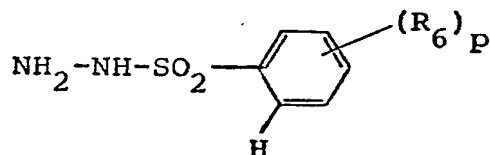
409818/1149

2317716



III

worin n, R, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel IV,



IV

worin p und R<sub>6</sub> obige Bedeutung besitzen, in einem inerten organischen Lösungsmittel bei Temperaturen zwischen 15° und 50° C und in Gegenwart eines Mineralsäurekatalysators umgesetzt.

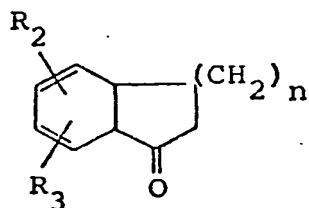
Bei der Umsetzung von Verbindungen der Formel III mit Verbindungen der Formel IV verwendet man als organische Lösungsmittel zweckmässigerweise Alkanole mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beispielsweise Methanol oder Aethanol, und als geeignete Mineralsäuren insbesondere Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure. Die Reaktionsdauer kann zwischen 5 und 30 Stunden betragen.

Die erhaltenen Verbindungen der Formel II können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.

409818/1149

2317716

Zu Verbindungen der Formel III kann man gelangen, indem man Verbindungen der Formel V,



V

worin  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  obige Bedeutung besitzen, mit Verbindungen der Formel VI,

R-CHO

VI

worin R obige Bedeutung besitzt, umsetzt.

Die Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel VI wird zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen  $15^\circ$  und  $100^\circ$  C, vorzugsweise zwischen  $25^\circ$  und  $80^\circ$  C, in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie Aethanol oder Piperidin, durchgeführt. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von katalytischen Anteilen einer Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Diäthylamin oder Triäthylamin, oder in Gegenwart eines katalytischen Anteiles einer Säure, wie Essigsäure, Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Toluolsulfonsäure oder Methylsulfonsäure. Die Reaktionsdauer kann beispielsweise zwischen 2 und 24 Stunden, insbesondere zwischen 6 und 20 Stunden betragen.

409818/1149

2317716

Die erhaltenen Verbindungen der Formel III können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden.

Die Verbindungen der Formeln IV, V und VI, die in den obigen Verfahren als Ausgangsverbindungen verwendet werden, sind entweder bekannt oder können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel I zeichnen sich durch günstige pharmakodynamische Eigenschaften aus. Insbesondere besitzen die Verbindungen der Formel I eine günstige hypotensive/antihypertensive Wirkung. Zur Feststellung dieser Wirkung verwendet man die von A. Grollman [Proc. Soc. Exptl. Biol. 57, 102 (1944)] beschriebene Methode, wobei man den hierfür verwendeten Ratten den Wirkstoff in Dosen zwischen 10 und 100 mg/kg verabreicht. Die Verbindungen der Formel I können deshalb als Hypotensiva/Antihypertensiva verwendet werden. Die Verbindungen der Formel I, insbesondere aber diejenigen, worin n für 2 steht, beispielsweise das 4,5-Dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol und 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol besitzen überdies eine Fruchtbarkeitshemmende Wirkung. Die entsprechenden Verbindungen der Formel I können deshalb auch als Fruchtbarkeitshemmende Mittel verwendet werden. Ein weiteres Anzeichen für die Fruchtbarkeitshemmende Wirkung bilden die luteolytischen Eigenschaften der Verbindung,

409818/1149

2317716

die auf eine gewisse abortive Wirkung hinweisen.

Die zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Hypotensiva/Antihypertensiva zu verabreichende tägliche Menge beträgt zwischen 150 und 2000 mg, wobei diese Dosis vorzugsweise in kleineren Dosen zwischen 37,5 und 1000 mg 2-4 mal täglich oder in Retardform gegeben wird.

Die zur Verwendung als empfängnisverhütende Mittel verabreichende tägliche Menge von Verbindungen der Formel I soll zwischen 1 mg und 600 mg betragen, die entweder in einer einzigen Dosis oder in gleichen Dosen zwischen 0,25 und 300 mg 2-4 mal täglich oder in Retardform gegeben werden.

Die Verbindungen der Formel I können zusammen mit pharmazeutisch geeigneten Verdünnungsmitteln oder Trägerstoffen entweder oral in Form von Tabletten, Kapseln, Elixieren oder Suspensionen, oder parenteral in Form von Injektionslösungen oder Suspensionen, oder in Form von Suppositorien oder Pessaren gegeben werden.

Die Verbindungen der Formel I können in Form der freien Basen oder in Form von Säureadditionssalzen verwendet werden, wobei die Säureadditionssalze den gleichen Grad an Wirkung besitzen wie die freien Basen. Geeignete Säureadditionssalze sind die Hydrochloride, Hydrobromide,

409818/1149

2317716

Sulphate und Phosphate, bzw. die Succinate, Benzoate, Acetate, p-Toluolsulfonate und Benzolsulfonate. Die Säureadditionssalze erhält man aus den freien Basen durch die Behandlung mit den entsprechenden Säuren.

In den nachfolgenden Beispielen sind die Temperaturen in Grad-Celsius angegeben, die Raumtemperatur beträgt zwischen 20 und 30° C, falls nicht anders gesagt wird. Die Beispiele 1-3 beschreiben die Herstellung von Verbindungen der Formel I, das Beispiel 4 beschreibt die Herstellung von Ausgangsverbindungen.

409818/1149

2317716

Beispiel 1: 4,5-Dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]  
pyrazol

Zu einer gerührten Lösung von 2,7 g (0,05 Mol) Natrium-methoxid in 50 ml Diglyme (Diäthylenglycoldimethyläther) die auf 170° erwärmt ist, werden 10,1 g (0,025 Mol) des p-Tosylhydrazons von 2-(4'-Pyridylmethylen)-1-tetralon zugesetzt. Die Lösung wird während 1 Stunde zum Sieden erhitzt, danach im Vakuum eingedampft und mit 2,5 ml Wasser versetzt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert. Das erhaltene 4,5-Dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol schmilzt bei 229°. Das entsprechende Hydrochlorid besitzt einen Schmelzpunkt von > 300°.

Beispiel 2: 4,5-Dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]  
pyrazol

Zu einem gerührten Gemisch von 1,2 g (0,05 Mol) Natriumhydrid in 50 ml wasserfreiem Hexan werden in Stickstoffatmosphäre 10,1 g (0,025 Mol) des p-Tosylhydrazons von 2-(4'-Pyridylmethylen)-1-tetralon zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wird gerührt und während 4 Stunden zum Sieden erhitzt. Danach wird im Eisbad abgekühlt und das Gemisch mit 5 ml Wasser tropfenweise versetzt. Danach wird die organische Schicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei man das 4,5-Dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[2,1-c]pyrazol vom Smp. 229° erhält; Smp. des Hydrochlorids > 300°.

409818/1149

2317716

Beispiel 3:

Unter Verwendung der in den Beispielen 1 und 2 beschriebenen Verfahren und entsprechender Ausgangsmaterialien in ungefähr äquivalenten Anteilen gelangt man zu folgenden Verbindungen der Formel I:

- a) 4,5-Dihydro-3-(2-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 182-184°,
- b) 4,5-Dihydro-3-(3-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 226-228°,
- c) 4,5-Dihydro-3-(p-chlorphenyl)-2H-naphtho[1,2-c]  
pyrazol vom Smp. 194-195°,
- d) 4,5-Dihydro-3-(p-methoxyphenyl)-2H-naphtho[1,2-c]  
pyrazol vom Smp. 161-163°,
- e) 4,5-Dihydro-3-(2-thienyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 211-213°,
- f) 4,5-Dihydro-3-(2-furyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 160-161°,
- g) 4,5-Dihydro-3-(2-pyrrolyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 229-230°,
- h) 3-(p-Tolyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom Smp. 250-252°,
- i) 3-(3,4-Dichlorphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom  
Smp. 252°

409818/1149

2317716

- j) 3-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 231°,
- k) 3-(3-Trifluormethylphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 260-262°,
- l) 3-(3,4-Methylenedioxyphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 285-287°,
- m) 3-(2-Thienyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom Smp. 220-221°,
- n) 3-(2-Furyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom Smp. 186-188°,
- o) 3-(2-Pyrrolyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol
- p) 3-(4-Pyridyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom Smp. 270-272°,
- q) 3-(3-Pyridyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom Smp. 229-231°,
- r) 3-(2-Pyridyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom Smp. 216-218°,
- s) 3-(p-Chlorphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom Smp.  
266-268°,
- t) 7-Chlor-4,5-dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]  
pyrazol vom Smp. 250-252°,
- u) 7-Methyl-4,5-dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]  
pyrazol vom Smp. 222-224°,
- v) 7,8-Dimethoxy-4,5-dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho  
[1,2-c]pyrazol vom Smp. 245°,

409818/1149

- w) 7-Trifluormethyl-4,5-dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho  
[1,2-c]pyrazol,
- x) 7,8-Methylenedioxy-4,5-dihydro-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho  
[1,2-c]pyrazol vom Smp. 198-200°,
- y) 3-(4-pyridyl)-2H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazol  
vom Smp. 217-219°,
- z) 6-Chlor-3-(p-chlorphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom  
Smp. 280°,
- aa) 6-Methyl-3-(p-chlorphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyrazol vom  
Smp. 294-295°,
- ab) 6,7-Dimethoxy-3-(p-chlorphenyl)-4H-indeno[1,2-c]pyra-  
zol vom Smp. 235°,
- ac) 6-Trifluormethyl-3-(p-chlorphenyl)-4H-indeno[1,2-c]  
pyrazol,
- ad) 6,7-Methylenedioxy-3-(p-chlorphenyl)-4H-indeno[1,2-c]  
pyrazol vom Smp. 278°,
- ae) 4,5-Dihydro-3-(p-tolyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol vom  
Smp. 184-186°,
- af) 4,5-Dihydro-3-phenyl-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol vom  
Smp. 173-174°,
- ag) 4,5-Dihydro-3-(m-tolyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol vom  
Smp. 161-163°,

409818/1149

2317716

- ah) 4,5-Dihydro-3-(o-tolyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol vom Smp. 186-187°,
- ai) 4,5-Dihydro-7-methoxy-3-(4-pyridyl)-2H-naphtho[1,2-c]pyrazol vom Smp. 169-170°,
- aj) 9-Methoxy-3-(4-pyridyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazol vom Smp. 162-166°,
- ak) 9-Methoxy-3-(4-pyridyl)-2H-benzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazol vom Smp. 200-201° und
- al) 8,9-Dimethoxy-3-(p-chlorphenyl)-2,3,3a,4,5,6-hexahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazol vom Smp. 160-163°.

Beispiel 4: p-Tosylhydrazon des 2-(4'-Pyridylmethylen)-l-tetralon

a) 2-(4-Pyridylmethylen)-l-tetralon

Ein Gemisch bestehend aus 73 g (0,5 Mol)  $\alpha$ -Tetralon, 64,2 g (0,6 Mol) 4-Pyridincarboxaldehyd, 10 g Piperidin und 10 g Essigsäure wird während 19 Stunden auf 80° erhitzt. Der gebildete Feststoff wird aus 400 ml Aethanol umkristallisiert, wobei man das 2-(4-Pyridylmethylen)-l-tetralon vom Smp. 112-114° erhält.

409818/1149

2317716

b) p-Tosylhydrazon des 2-(4'-Pyridylmethylen)-1-tetralon

Ein Gemisch bestehend aus 2 g 2-(4'-pyridylmethylen)-1-tetralon, 1,89 g p-Toluolsulfonylhydrazid, 30 ml Methanol und 0,22 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wird während 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Methanol/Diäthyläther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert. Das erhaltene p-Tosylhydrazon des 2-(4'-Pyridylmethylen)-1-tetralon schmilzt bei 151° (unter Zersetzung).

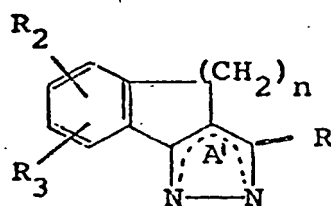
Die zur Herstellung der Verbindungen der Beispiels 3 verwendeten Ausgangsverbindungen können unter Verwendung des obigen Verfahrens aus entsprechenden Ausgangsverbindungen erhalten werden.

409818/1149

2317716

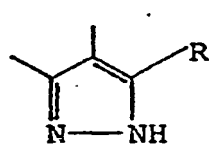
# Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung neuer organischer Verbindungen der Formel I,



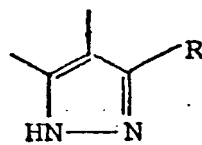
I

worin n für 1, 2 oder 3 steht und der Ring A' zusammen mit den daran gebundenen Substituenten in den Strukturen



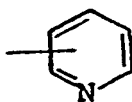
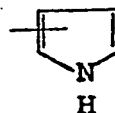
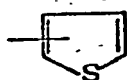
a)

oder

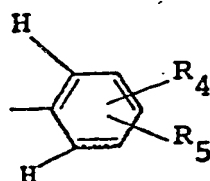


b)

auftreten kann, worin R für die Gruppen



oder



steht,

409818/1149

2317716

worin entweder  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, eine Alkyl- oder eine Alkoxygruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeuten, oder  $R_4$  und  $R_5$  - falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen - zusammen eine Methylendioxygruppe bilden und entweder  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder für Trifluormethyl stehen, oder  $R_2$  und  $R_3$  - falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen - zusammen eine Methylendioxygruppe bilden,

mit der Massgabe, dass

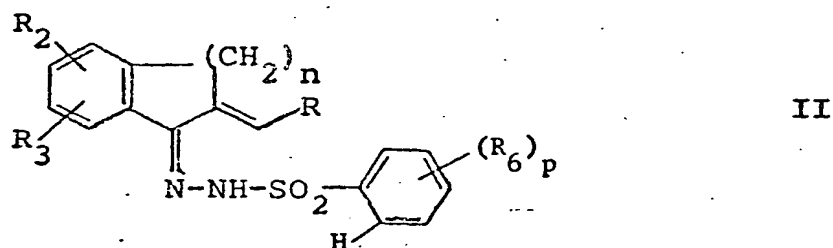
- i) falls einer der Substituenten  $R_2$  und  $R_3$  Trifluormethyl oder tert. Butyl bedeutet, der andere dieser Substituenten eine andere Bedeutung als Trifluormethyl oder tert. Butyl besitzt, falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen, und
- ii) falls einer der Substituenten  $R_4$  und  $R_5$  Trifluormethyl oder tert. Butyl bedeutet, der andere dieser Substituenten eine andere Bedeutung als Trifluormethyl oder tert. Butyl besitzt, falls sich diese Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, und

409818/1149

2317716

iii) falls  $n = 1$  und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils Wasserstoff bedeuten,  $R$  nicht für eine unsubstituierte Phenylgruppe steht,

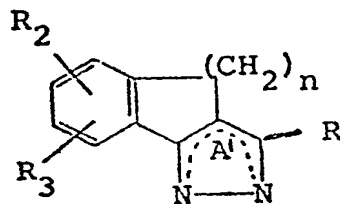
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel II,



worin  $R$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  und  $n$  obige Bedeutung besitzen und  $R_6$  für Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1-3 Kohlenstoffatomen steht, und  $p = 0, 1$  oder  $2$  bedeutet, mit Hilfe eines hydroxylgruppenfreien anionischen Kondensationsmittels in einem inerten organischen Lösungsmittel einem Ringschluss unterwirft.

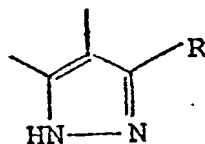
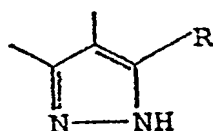
409818/1149

2. Neue organische Verbindungen der Formel I,



I

worin n für 1, 2 oder 3 steht und der Ring A' zusammen mit den daran gebundenen Substituenten in den Strukturen

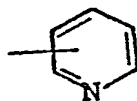
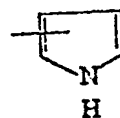
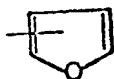
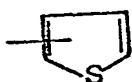


a)

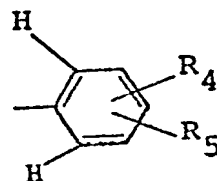
oder

b)

auftreten kann, worin R für die Gruppen



oder



steht,

2317716

worin entweder  $R_4$  und  $R_5$  gleich oder verschieden sind und jeweils Wasserstoff, Fluor, Chlor, eine Alkyl- oder eine Alkoxygruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeuten, oder  $R_4$  und  $R_5$  - falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen - zusammen eine Methylendioxygruppe bilden und entweder  $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Fluor, Chlor, eine Alkyl- oder Alkoxygruppe mit jeweils 1-4 Kohlenstoffatomen oder für Trifluormethyl stehen, oder  $R_2$  und  $R_3$  - falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen - zusammen eine Methylendioxygruppe bilden,

mit der Massgabe, dass

- i) falls einer der Substituenten  $R_2$  und  $R_3$  Trifluormethyl oder tert. Butyl bedeutet, der andere dieser Substituenten eine andere Bedeutung als Trifluormethyl oder tert. Butyl besitzt, falls diese an benachbarten Kohlenstoffatomen stehen, und
- ii) falls einer der Substituenten  $R_4$  und  $R_5$  Trifluormethyl oder tert. Butyl bedeutet, der andere dieser Substituenten eine andere Bedeutung als Trifluormethyl oder tert. Butyl besitzt, falls sich diese Substituenten an benachbarten Kohlenstoffatomen befinden, und

409818/1149

iii) falls  $n = 1$  und  $R_2$  und  $R_3$  jeweils Wasserstoff bedeuten, R nicht für eine unsubstituierte Phenylgruppe steht.

3. Arzneimittel gekennzeichnet durch den Gehalt an Verbindungen der Formel I.

3700/ST/SE

SANDOZ-AG.

409818/1149